



Б.Н. Маньковский

Производные сульфонилмочевины в лечении СД 2 типа: все ли препараты этого класса одинаково эффективны и безопасны?

Производные сульфонилмочевины – это класс препаратов, который имеет наиболее продолжительную историю клинического применения среди всех пероральных сахароснижающих средств и, соответственно, наибольшую доказательную базу. Наряду с метформином препараты сульфонилмочевины в настоящее время составляют основу лечения сахарного диабета (СД) 2 типа. Это стало возможным благодаря целому ряду преимуществ данного класса – высокой сахароснижающей эффективности, хорошему профилю безопасности, доступности широкому кругу пациентов и системам здравоохранения большинства стран мира. Классовые эффекты производных сульфонилмочевины хорошо известны, а есть ли принципиальные отличия внутри класса? С этим вопросом мы обратились к ведущему диабетологу нашей страны, члену-корреспонденту НАМН Украины, заведующему кафедрой диабетологии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктору медицинских наук, профессору Борису Никитичу Маньковскому.

? Различаются ли производные сульфонилмочевины по механизму действия, эффективности и безопасности?

– Как известно, все препараты сульфонилмочевины обладают высокой сахароснижающей активностью. Согласно данным многочисленных исследований препараты этого класса снижают уровень гликозилированного гемоглобина на 1,5–2%. По сахароснижающей эффективности они сопоставимы с метформином и превосходят другие доступные сегодня сахароснижающие препараты для лечения пациентов с СД 2 типа, за исключением инсулина.

Накопленная за несколько десятилетий доказательная база свидетельствует также о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности производных сульфонилмочевины. Известно, что терапия некоторыми представителями класса СМ может вызывать у части больных прибавку массы тела и гипогликемические состояния, но еще раз хочу подчеркнуть, что в целом этот класс характеризуется высокой безопасностью. В связи с тем, что эти препараты применяются в клинической практике очень давно, никаких непредвиденных побочных эффектов от них мы не ожидаем. Чего нельзя сказать о более новых классах сахароснижающих препаратов, которые не перестают нас разочаровывать сообщениями о серьезных нежелательных явлениях. Ярким примером являются тиазолидинионы, которые по причине не очень благоприятного профиля безопасности не смогли оправдать возлагавшиеся на них большие надежды. Напомню, что несколько лет назад с фармацевтического рынка был отозван розиглитазон в связи с повышением риска развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. Еще раньше мы были вынуждены отказаться от троглитазона, обладающего, как оказалось, гепатотоксичностью. Пиоглитазон – единственный представитель класса тиазолидинионов, который остается в арсенале врачей, но не могут не настораживать данные о повышении риска развития рака мочевого пузыря при его применении.

И наконец, третьей причиной, по которой производные сульфонилмочевины являются сегодня одним из наиболее широко используемых классов сахароснижающих препаратов и по которой они занимают ведущее место в алгоритмах лечения СД 2 типа, рекомендованных авторитетными международными научными обществами, является их доступность.

Таким образом, благодаря высокой сахароснижающей эффективности, хорошему профилю безопасности, подтвержденному многолетним опытом клинического применения, и доступности производных сульфонилмочевины были, остаются и, наверное, в течение еще достаточно длительного периода времени будут оставаться одним из двух основных классов лекарственных средств для лечения СД 2 типа. Согласно современным рекомендациям они применяются в качестве препаратов первой линии сахароснижающей терапии СД 2 типа (при наличии противопоказаний или непереносимости метформина либо у лиц без избыточной

массы тела/ожирения) или второй линии (в дополнение к метформину).

Но всех ли препаратов сульфонилмочевины этот вывод касается в одинаковой степени? Нет, не всех. Напомню, что производные сульфонилмочевины условно разделяют на два поколения. Представители старой генерации – толбутамид, хлорпропамид – в настоящее время практически не используются в клинической практике, поэтому далее речь будет идти только о новом поколении препаратов сульфонилмочевины. Наиболее широко используемыми препаратами второго поколения являются глибенкламид, глимепирид и гликлазид. Некоторые авторы выделяют три поколения производных сульфонилмочевины, но веских оснований, с моей точки зрения, для такой классификации нет.

По механизму сахароснижающего действия между препаратами сульфонил-

СД 2 типа – это лица пожилого возраста, уже имеющие сердечно-сосудистые заболевания, вопрос влияния сахароснижающего препарата на сердечно-сосудистую систему не может оставаться без нашего внимания. Соответственно, чем выше будет селективность препарата сульфонилмочевины (соотношение влияния на АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы и на те же каналы в других тканях), тем выше может быть его безопасность. Напомню, что селективность глибенкламида составляет 6:1, глимеперида – 1,8:1, а гликлазида MR (препарата Диабетон MR) – 16 000:1, что не сопоставимо. Назначая Диабетон MR, мы можем быть уверены в том, что воздействуем на секрецию инсулина, не оказывая негативного влияния на сердечно-сосудистую систему. Если же мы применяем глибенкламид или глимепирид, то мы получим такой же сахароснижающий эффект,

зрения сердечно-сосудистой безопасности предпочтительными являются препараты с наиболее высокой селективностью в отношении β -клеток поджелудочной железы, например Диабетон MR 60 мг.

Вторым существенным отличием между препаратами сульфонилмочевины является наличие активных метаболитов. У глибенкламида их два, у глимеперида – один, у Диабетона MR – ни одного. Почему это отличие является важным с клинической точки зрения? Наличие активных метаболитов обуславливает более продолжительную стимуляцию секреции инсулина после приема пищи (более пологую кривую инсулинемии). Предполагается, что именно это является причиной более высокого риска гипогликемических состояний при применении глибенкламида и глимеперида по сравнению с препаратом Диабетон MR.

Итак, третье различие – разный риск развития гипогликемии. О том, что риск гипогликемии при применении глибенкламида выше, чем при применении любых других препаратов сульфонилмочевины, свидетельствуют многочисленные исследования. В 2007 г. A.S. Gangji et al. провели метаанализ 21 исследования, в котором сравнили частоту гипогликемий на фоне терапии глибенкламидом и другими сахароснижающими средствами. Он подтвердил, что прием глибенкламида ассоциируется с увеличением на 52% риска гипогликемии по сравнению с другими инсулиновыми секретагогами и на 83% по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины. При этом достигнутые с помощью глибенкламида уровни HbA_{1c} были сопоставимы с таковыми при применении других производных сульфонилмочевины.

Прямое сравнение частоты гипогликемий на фоне терапии глимепиридом и Диабетон MR 60 мг было одной из задач двойного слепого рандомизированного исследования GUIDE. Это было международное и достаточно масштабное исследование с участием 845 пациентов с СД 2 типа и продолжительностью 6 мес. Препараты применялись в сопоставимых адекватных дозах в монотерапии или в комбинации с метформином или акарбозой. Было показано, что при сопоставимой сахароснижающей эффективности сравниваемых препаратов частота гипогликемических состояний была достоверно ниже в группе Диабетона MR 60 мг – 3,7% по сравнению с 8,9% в группе глимеперида ($p=0,003$). Возможным объяснением этого наблюдения может быть наличие активного метаболита у глимеперида.

? Почему с учетом представленной выше информации глибенкламид все еще применяется в клинической практике?

– Имеющейся сегодня доказательной базы, демонстрирующей повышение риска гипогликемии и сердечно-сосудистого

Результатов исследования ADVANCE уже достаточно для того, чтобы оправдать назначение всем больным СД 2 типа интенсивной сахароснижающей терапии с Диабетон MR 60 мг в основе терапии.

мочевины разных генераций и внутри поколения принципиальных отличий нет. Он заключается в блокировании АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы, что сопровождается открытием кальциевых каналов, повышением проникновения в клетку кальция и выбросом инсулина. Напомню, что дефект секреции инсулина является одним из двух ключевых патогенетических механизмов СД 2 типа, и именно на него воздействуют производные сульфонилмочевины.

Поскольку механизм действия препаратов сульфонилмочевины одинаков, то и их сахароснижающая эффективность сопоставима. Иногда в литературе отмечается, что глибенкламид обладает самым мощным сахароснижающим эффектом, однако в действительности это не так. Согласно результатам сравнительных клинических исследований по степени снижения показателей гликемии, в том числе гликозилированного гемоглобина, все препараты сульфонилмочевины сопоставимы.

Но, обладая одинаковым механизмом сахароснижающего действия, препараты сульфонилмочевины имеют при этом существенные фармакодинамические и фармакокинетические отличия.

Первое отличие заключается в разной степени селективности относительно АТФ-зависимых калиевых каналов. Эти каналы имеются не только в β -клетках поджелудочной железы, но и в других тканях, в частности в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, где их блокада не нужна и даже небезопасна, поскольку может приводить к усилению ишемии у лиц с ишемической болезнью сердца. А поскольку большинство больных

как и в случае лечения Диабетон MR 60 мг, но в дополнение к этому потенциально опасное влияние на сердце.

О том, что разные препараты сульфонилмочевины обладают разным профилем сердечно-сосудистой безопасности, свидетельствует анализ французского регистра, проведенный M. Zeller et al. (2010) и посвященный изучению взаимосвязи между выживаемостью пациентов с СД 2 типа и инфарктом миокарда и применяемыми до инфаркта препаратами сульфонилмочевины. Задачей этого анализа было проверить гипотезу, согласно которой глибенкламид нивелирует протекторное действие так называемого ишемического прекодиционирования при инфаркте миокарда. Как показал этот анализ, смертность была ниже среди пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины (3,9%), по сравнению с теми, кто применял инсулин (9,4%) и другие сахароснижающие препараты (6,4%) или не получал никакого лечения по поводу СД (8,4%). Но когда сравнили влияние трех разных препаратов сульфонилмочевины, то обнаружили, что прием глибенкламида ассоциируется с практически 3-кратным и достоверным увеличением риска смерти по сравнению с гликлазидом и глимепиридом. А более ранее ретроспективное исследование M. Monami et al. (2007) показало двукратное увеличение общей смертности больных СД 2 типа, получавших глибенкламид, по сравнению с теми, кого лечили гликлазидом (отношение риска 2,1; 95% доверительный интервал 1,2–2,7; $p<0,05$).

Таким образом, учитывая сопоставимую сахароснижающую эффективность производных сульфонилмочевины, с точки

риска, недостаточного для того, чтобы полностью запретить клиническое применение глибенкламида.

Однако следует подчеркнуть, что в современных клинических руководствах по лечению СД 2 типа к рекомендации о применении производных сульфонилмочевины имеется уточнение о том, что глибенкламид при этом не должен быть препаратом выбора или же его следует использовать с рядом ограничений.

Повторю, что такие ограничения обусловлены более высоким риском гипогликемических состояний и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при применении глибенкламида по сравнению с другими производными сульфонилмочевины и другими сахароснижающими препаратами. А поскольку большинство больных СД 2 типа являются лицами пожилого возраста с высоким кардиоваскулярным риском, для которых гипогликемические состояния потенциально фатальны, ниша применения глибенкламида представляется сегодня достаточно узкой. Некоторые авторы и вовсе предлагают сузить ее до лечения гестационного СД.

Почему же ВОЗ включила глибенкламид в список основных лекарств, если он уступает по соотношению эффективности и безопасности более современным представителям своего класса?

— Этот факт действительно имеет место, но интерпретировать его можно только через призму тех критериев, согласно которым те или иные препараты включаются в данный список ВОЗ. Основная задача этого списка — это помощь ВОЗ государствам-членам в «отборе и закупке по разумной цене основных лекарственных средств установленного качества в соответствии с потребностями национального здравоохранения». То есть, одним из важнейших условий для включения в список основных лекарств ВОЗ наряду с клинической эффективностью и приемлемым профилем безопасности является цена препарата, которая доступна отдельным лицам и обществу в целом. Идея списка основных лекарств заключается в том, чтобы с учетом ограниченных ресурсов систем здравоохранения как можно большее количество больных было обеспечено наименее дорогостоящими препаратами с приемлемой эффективностью и безопасностью. Напомню, что длительное время в этом списке оставались животные инсулины, хотя уже было достаточно данных относительно более высокой безопасности человеческих генно-инженерных инсулинов, а вот с точки зрения доступности они проигрывали животным инсулинам.

Что касается нашей страны, то хотелось бы, чтобы при выборе схем лечения наших пациентов мы равнялись не на бедные африканские страны, а на развитые страны Европы, США, Канады и другие и применяли в своей практической деятельности современные клинические рекомендации. При выборе производных сульфонилмочевины это сделать очень просто, поскольку все они, включая современные препараты с оптимальным соотношением эффективности и безопасности, не являются дорогостоящими и доступны большинству наших пациентов.

Что касается СД, то хорошо известно, что на лечение его осложнений приходится львиная доля всех прямых затрат на это заболевание. Не менее внушительные расходы связаны с потерей больными СД трудоспособности. В то же время на сахароснижающие средства приходится не более 7% от прямых медицинских затрат. Логичным будет предположить, что применение стратегий с доказанной эффективностью относительно снижения частоты микро- и макрососудистых осложнений даст огромный экономический эффект, даже если цена применяемых препаратов будет немного выше. В этом контексте не лишним будет

напомнить, что Диабетон MR 60 мг убедительно продемонстрировал способность снижать суммарную частоту микро- и макрососудистых осложнений в исследовании ADVANCE.

Общезвестен факт, что наиболее «дорогостоящим» осложнением СД является нефропатия, а именно ее терминальные стадии с почечной недостаточностью и необходимостью заместительной почечной терапии. К сожалению, в нашей стране большинству больных СД с почечной недостаточностью не доступны ни гемодиализ, ни, тем более, трансплантация почки, которая проводится в Украине крайне редко. Иными словами, терминальная стадия диабетической болезни почек — это смертный приговор для наших больных. В то же время мы знаем, что адекватная сахароснижающая терапия с достижением контроля гликемии позволяет сократить риск развития и прогрессирования диабетической

нефропатии. Дополнительный анализ данных исследования ADVANCE продемонстрировал выраженный нефропротекторный эффект интенсивной стратегии сахароснижающей терапии с применением препарата Диабетон MR 60 мг в качестве основы терапии с добавлением к нему по мере необходимости других сахароснижающих препаратов. Напомню, что согласно основным результатам исследования ADVANCE описанная стратегия сахароснижающей терапии обеспечила снижение риска развития диабетической нефропатии на 21%.

Дополнительный анализ исследования ADVANCE показал, что более чем у половины больных с нефропатией в группе интенсивной терапии с Диабетон MR 60 мг в основе терапии удалось добиться обратного развития нефропатии, то есть перехода от стадии макро- к микроальбуминурии и от микро- к нормоальбуминурии, а также

снижения риска развития терминальной стадии диабетической болезни почек (почечной недостаточности) на 64%. Сложно переоценить эти результаты в современных экономических, социальных и медицинских условиях, когда заместительная почечная терапия недоступна большинству больных. Возможность замедления прогрессирования и обратного развития нефропатии со снижением риска почечной недостаточности с помощью стратегии сахароснижающей терапии, предложенной в исследовании ADVANCE, означает возможность спасения жизни многих украинских пациентов с СД 2 типа. Только этих результатов уже достаточно для того, чтобы оправдать назначение всем больным СД 2 типа интенсивной сахароснижающей терапии с Диабетон MR в основе терапии.

Подготовила **Наталья Мищенко**

37

ДІАБЕТОН® MR 60 МГ

Гліклазид MR 60 мг³ — Діліма таблетка

Основа ефективної терапії ЦД 2-го типу¹

IDF⁴ 2011



Ефективно знижує HbA1c до 6,5 %¹

Захищає від ускладнень діабету¹


Зберігає функцію підшлункової залози²

Для Ваших пацієнтів з ЦД 2-го типу¹

завжди одноразово за сніданком¹

¹The ADVANCE Collaborative Group. Engl J Med 2008;358:24-2560-2572. ²Del Guerra et al. diabetes Metab res rev.2007;23:234-238. ³Біоеквивалентність доказана, представлена і утверджена в процесі реєстрації. ⁴www.idf.org/treatment-algorithm-people-type-2-diabetes

Діабетон MR 60 мг
Склад: Діюча речовина: гліклазид. 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг.
Лікарська форма: Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група:** Пероральні цукрознижувальні засоби. Похідні сульфонілмочевини. Гліклазид. Код АТС A10B B09.
Показання: Цукровий діабет 2-го типу (інсуліннезалежний) при неможливості контролювати концентрацію глюкози в крові тільки дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету 2-го типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до гліклазиду, інших препаратів сульфонілмочевини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату, інсуліннезалежний цукровий діабет (1 тип), діабетична прекома та кома, кетозацидоз, тяжка печінкова або ниркова недостатність, лікування мікозозом; період годування груддю; дитячий вік. **Спосіб застосування та дози:** Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Ділова доза може варіювати від 1/2 до 2 таблеток (30-120 мг на добу). Ділову дозу приймають одноразово під час сніданку. **Побічні реакції:** Базуючись на досвіді застосування гліклазиду та інших похідних сульфонілмочевини, можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти. **Глюкоземія:** Як і при застосуванні інших препаратів сульфонілмочевини, тривалим глікоземією може спричинити зменшення чутливості до гліклазиду при нерульованому захворюванні і особливо, якщо препарат їмі був пропущений, інші побічні ефекти з боку травного тракту, шкіри і підшкірної клітковини, системи кровообігу, гепатобіліярної системи, органа зору, порушення, що можуть спостерігатися при застосуванні будь-якого препарату сульфонілмочевини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії та апертійних васкулітів. При застосуванні препаратів сульфонілмочевини були також описані випадки підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад, з жовтяцею та гепатитом), які зменшувалися після відміни цих препаратів або в поодиноких випадках призводили до печінкової недостатності, що загрожувала життю. **Умови відпуску:** відпускається за рецептом лікаря.
 Більш детальна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату.



SERVIER

Сервіс-Україна: Київ, вул. Вороб'яківська, 24
 Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40
 П/п МОЗ України № UA/2158/02/02 от 21.11.08.

Для додаткової інформації завітайте на сайт
www.servier.ua